Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. A. Kühn

DIE WIRKUNG DES ANGIOTENSIN - INHIBITORS SARALASIN AUF DEN BLUTDRUCK UND DIE ALDOSTERONSEKRETION BEIM MENSCHEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Bernd Jendryssek

aus Ratibor/OS

Würzburg, 14.9.1979

1980

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. A. Kühn

DIE WIRKUNG DES ANGIOTENSIN - INHIBITORS SARALASIN AUF DEN BLUTDRUCK UND DIE ALDOSTERONSEKRETION BEIM MENSCHEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Bernd Jendryssek

aus Ratibor/OS

Würzburg, 14.9.1979

Referent:	Prof. Dr. med. H. Wernze
Korreferent:	Prof. Dr. med. H. A. Kühn
Dekan:	Prof. Dr. med. O. Schrappe

Tag der mündlichen Prüfung: 25.1.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

A. EINLEITUNG 1

B. KRANKENGUT UND METHODIK 2

I. Charakterisierung des Krankengutes und Testbedingungen 2

II. Konzentrationsbestimmung von Aldosteron im Plasma

1. Extraktion und DC-Trennung 2

2. Radioimmunoassay 5

III. Bestimmung von Plasmareninaktivität 6

C. ERGEBNISSE

1. Essentielle Hypertonie (n = 13) 7

a) Plasmareninaktivität 7

b) Plasma-Aldosteronkonzentration 7

c) Arterieller Mitteldruck

2. Reno-vaskuläre Hypertonie (n = 6) 8

a) Plasmareninaktivität 8

b) Plasma-Aldosteronkonzentration 8

3. Reno-parenchymale Hypertonie (n = 6)

a) Plasmareninaktivität 9

b) Plasma-Aldosteronkonzentration 9

c) Arterieller Mitteldruck 10

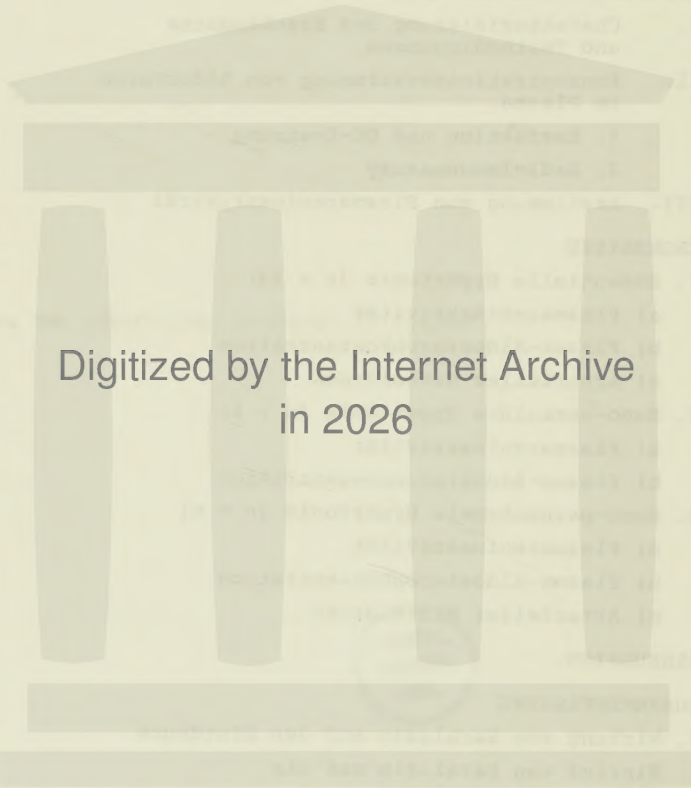
D. DISKUSSION 14

E. ZUSAMMENFASSUNG 18

1. Wirkung von Saralasin auf den Blutdruck 18

2. Einfluß von Saralasin auf die Aldosteronbiosynthese 18

F. LITERATURVERZEICHNIS I



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0018

A. EINLEITUNG

An der Regulation der Aldosteronsekretion der Nebennierenrinde sind unterschiedliche Mechanismen beteiligt. Diskutiert werden im einzelnen:

1. Angiotensin II (1,2,3,4,5)
2. ACTH (6,7,8,9)
3. Plasma-Kalium (10,11,12,13)
4. Plasma-Natrium (14,15,16,17,18)
5. weitere noch nicht identifizierte, vermutlich zentralnervöse Faktoren (10,14)

Der Wirkung von Renin-Angiotensin II und der Plasma-Kaliumkonzentration wird weit langem eine vorrangige Bedeutung zugeschrieben. Die Stimulation findet auf früher Stufe der Steroidbiosynthese statt (19,20,21,22). Nicht immer sind zwischen Plasma-Renin bzw. AT II und Plasma-Aldosteron enge Beziehungen erkennbar, vor allem wenn ein Abfall des Plasma-K^+ Spiegels eintritt.

Die Beteiligung von Renin-Angiotensin an der Regulation der Aldosteron-Biosynthese hat mit der Einführung von Angiotensin II - Inhibitorsubstanzen neue Untersuchungsmöglichkeiten erfahren (19,20,23).

Bisherige Tierversuche sind widersprüchlich (24,25,26,27). Bei anhypertonen Versuchspersonen kommt es nach 30-minütiger Infusion von Saralasin bei 10 µg/kg/min. teilweise zu einem Anstieg, bei niedrigerer Dosierung werden auch Senkungen des Blutdrucks beobachtet (28,29,30,31,32,33,34,35). In der Hemmwirkung von Saralasin gegenüber seinem Agonisten AT II an den Gefäßen und an den für die Aldosteronsynthese in der Nebenniere lokalisierten Rezeptoren scheinen Unterschiede zu bestehen (35).

Zur weiteren Überprüfung der Wirkung der Substanz auf die Aldosteronsekretion wurden im Rahmen des Saralasin-Infusionstestes bei verschiedenen Gruppen von Hypertoniekranken Aldosteronplasmabestimmungen vor, während und nach Substanzzufuhr durchgeführt.

B. KRANKENGUT UND METHODIK

I. Charakterisierung des Krankengutes und Testbedingungen:

Untersucht wurden 25 Patienten, davon 13 mit essentieller, 6 mit reno-parenchymaler und 6 mit reno-vaskulärer Hypertonie.

Die Patienten erhielten 80 mg Furosemid p.o. 12 Std. vor Testbeginn.

Die Hypertoniediagnostik erfaßte bei allen Patienten Früh- und Späturogramm, außerdem Nierenangiographie, seitengetrennte Nierenvenenblutentnahme zur PRA-Analytik sowie Nierenbiopsie.

Der Test wurde jeweils täglich um 11^{00} durchgeführt.

Die Patienten erhielten über 30 Minuten 10 µg/kg/min. Saralasin intravenös im Dauertropf infundiert.

Unmittelbar vor, 30 Minuten nach Infusionsbeginn und 30 Minuten nach Beendigung wurden jeweils Blutdruckwerte (Riva Rocci) sowie Blutentnahmen zur Analyse von Plasmareninaktivität und Plasmaaldosteronkonzentration entnommen. Das Blut wurde entweder in Heparin oder Inhibitor-präparierten Polypropylengläsern gewonnen.

II. Konzentrationsbestimmung von Aldosteron im Plasma:

V e r s u c h s b e s c h r e i b u n g

1. Extraktion und DC-Trennung:

Die Aldosteronbestimmung erfolgte in Anlehnung an das Verfahren von VECSEI (1975), mit einer laboreigenen Modifikation (MÜLLER G. 1977). In 400 ml Polystyrolbechern (Fa. Sarstedt) wurden

3,0 ml Plasma mit
0,2 ml einer Lösung von 1,2-^{3}H-Aldosteron (2500 cpm

(Fa. NEN) in 0,05 molaren Boratpuffer, pH=8,0 + 0,1% Gamma-Globulin) versetzt. Dazu gaben wir 10 ml Aqua-Bidest (Fa. S.Fresenius) und 150 ml Dichlormethan (Fa. Merck).

Die Becher wurden mit Aluminiumfolie abgedeckt und eine Stunde auf einer Magnetbatterie zur Extraktion des freien Plasma-Aldosterons gerührt. Anschließend wurde die obere wässrige Phase mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt und die untere Dichlormethanphase über vorgereinigte Watte in einen Herzkolben filtriert. Dabei wurde der letzte Rest des wässrigen Überstandes beseitigt.

Das Filtrat engten wir in einem Rotationsverdampfer bei 40°C (Wasserbad) ein. Der angetrocknete Rückstand am Rande des Herzkolbens wurde unter Zugabe von 3,0 ml Äthanol noch einmal vorsichtig eingeengt.

Der Rückstand in der Spitze des Herzkolbens wurde zunächst mit 0,2 ml Äthanol aufgenommen, auf einem Rotationsmixer gelöst und dann mit Hilfe einer Pateur-Pipette (23 x 7 cm), auf die eine Kunststoffspitze aufgesetzt war, auf eine vorgereinigte Kieselgel-Alufolie (60F 254, 20 x 20 cm, Schichtdicke 0,2 mm, Fa. Merck) in einer 4 cm breiten Zone im Abstand von 2 cm aufgetragen. An den bezeichneten Punkten (Abb.1) trugen wir als Indikatorsubstanz jeweils 1 Mikroliter einer gesättigten Pyramidon- und Coffeinlösung auf (50 mg Pyramidon und 100 mg Coffein in 10 ml 90%igem Äthanol gelöst). Nach Dünnschichtchromatographie im täglich neu angesetzten System Benzol/Aceton/Wasser(60:40:0,4 v/v) und Trocknung der Folien wurden die Indikatorsubstanzen im UV-Licht (254 nm) mit dem Bleistift markiert. Zu einer Geraden durch den Mittelpunkt des Coffeinflecks legten wir zwei Parallelen im Abstand von 0,5 cm (Richtung Lösungsmittelfront) und 1,0 cm (Richtung Startlinie).

Die Aldosteron-Zone liegt, wie Vergleichsuntersuchungen gezeigt haben, immer innerhalb der rechteckigen, schraffierten Fläche (Abb.1). Das Kieselgel in diesem Bereich wurde sorg-

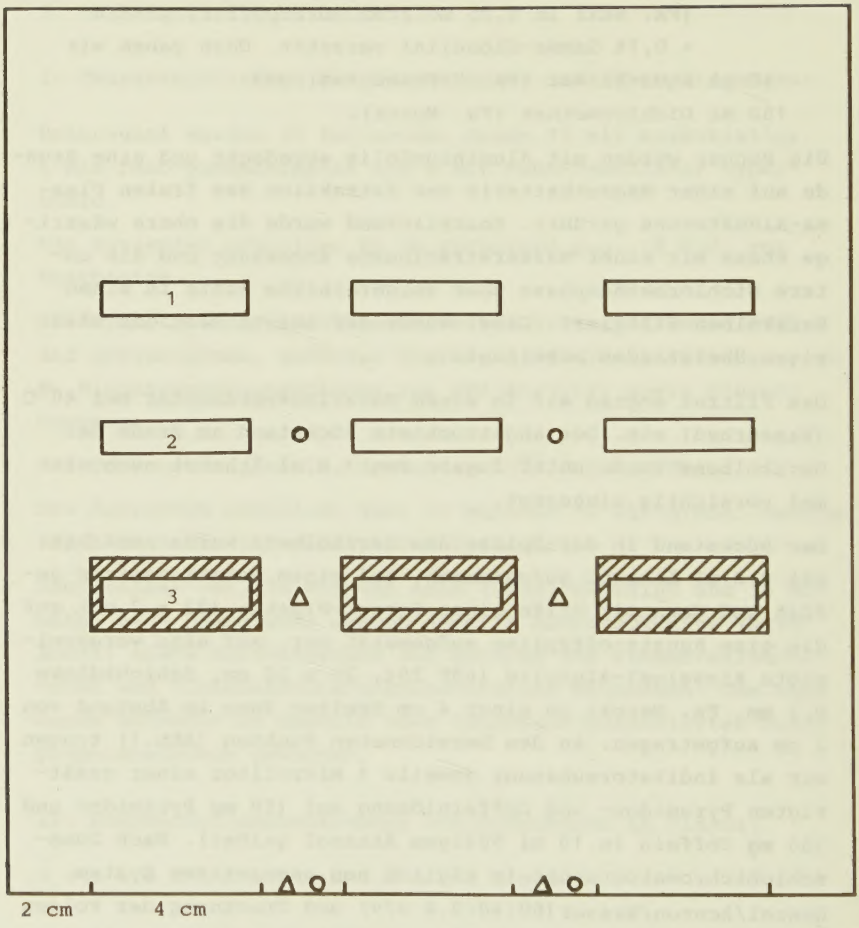


Abb.1: DC - Alufolie nach Chromatographie zur Trennung des Aldosterons (3) von Cortisol (2) und Corticosteron (1) mit Hilfe der Indikatorsubstanzen Coffein Δ und Pyramidon O

fältig abgeschabt und mit 1,5 ml Äthylenglykolwasser (0,2% Äthylenglykol) versetzt, für 60 Minuten eluiert (alle 10 min. auf dem Rotationsmixer) und anschließend zentrifugierten wir die Kieselgelsuspension 15 Minuten lang bei 4000 U/min.

Von dem erhaltenen Eluat entnahmen wir 0,3 ml und versetzten es mit 10 ml Zählflüssigkeit (Fa. Karl Roth KG- Rotiszint 22-) in einem Plastikgläschen (Fa. Werner Zinser). Dieses wurde zur Ermittlung der Aktivität des verbliebenen 1,2-^{3}H-Aldosterons verschlossen in einen Zählautomat (Liquid-Scintillation-Spectrometer der Fa. Packard, Modell 544) gestellt. Jede Probe wurde 2x ausgezählt und der Mittelwert gebildet.

2. Radioimmunoassay:

Die Zusammensetzung der Inkubationsansätze, wie der verwendeten Lösungen, ist in Tab.I schematisch zusammengestellt. Als Inkubationsgefäße verwendeten wir klare Polystyrolgläser der Fa. Sarstedt (Höhe 55 mm, Ø 12 mm). Von jeder Probe wurden 300 µl bzw. 200 µl des Eluats entnommen (bei 200 µl setzten wir 100 µl Äthylenglykol-H_2O hinzu, um gleiche Volumina zu erhalten). Die Standardreihe wurde 3-fach erstellt. Nach 24-stündiger Inkubation bei 4°C setzten wir 150 µl einer Kohle-Dextran-Lösung zu, vortexten das Gemisch, ließen es 10 min. stehen und zentrifugierten es 10 min. bei 4000 U/min. und 4°C. Anschließend wurden 500 µl des klaren Überstandes mit Eppendorf-Pipetten abgehoben und mit 10 ml Zählflüssigkeit (wie vor) in verschließbaren Plastikzählgläschen vermischt. Die Aktivität wurde ebenfalls in dem Tritiumgerät der Fa. Packard Modell 544 gemessen.

Die spezifische Bindung lag zwischen 55% und 60%, die unspezifische unter 3%. Ein Blankwert bei Verwendung von destilliertem Wasser oder von Puffer anstatt biologischer Proben fand nicht statt.

Tabelle 1: (alle Zahlen in µl)

	Zur Inkubation					nach Inkub.
Glas	BBP	Äthyl. glykol	Stand. lsg.	Aktiv. lsg.	Antik. lsg.	Kohle-Detr. lsg.
U	100	300	./.	100	./.	150
A	./.	300	./.	100	100	150
C	250	300	./.	100	./.	./.
Stan.	./.	100	200	100	100	150
Probe	./.	je n. Verdü. (siehe vor)	./.	100	100	150

1. Beriglobin-Borat-Puffer (BBP):
   0,05 molarer Boratpuffer, pH = 8,0 + 0,1% Gammaglobulin
2. 0,2% Äthylenglykol-H_2O (Äthyl.glykol)
3. Standardlösung:
   5 / 10 / 20 / 40 / 80 / 100 / 200 / 400 / 800 / pg Aldosteron (Fa. Merck) pro 0,1 ml 0,2% Äthylenglykolwasser
4. Aktivitätslösung:
   1,2,6,7-^{3}H-Aldosteron (Fa. NEN) in BBP, 4000 cpm/0,1 ml
5. Antikörperkösung:
   Schafantikörper (Prof. Dr. Vecsei, Heidelberg) in BBP, Titer 1 : 30 000.
6. Kohle-Dextran-Lösung:
   1,563 g Charcoal activated (Fa. Sigma) + 93,75 mg Dextran T-70 (Fa. Pharmacia) in 100 ml BBP

III. Bestimmung von Plasmareninaktivität

0,5 ml Plasma wird über 15, 45 und 90 Minuten bei pH 5,9 und 37°C inkubiert und anschließend das gebildete AT I radioimmunologisch untersucht. Normalwert: $2,1 \pm 1,0$ ng AT I/ml/h (52).

C. ERGEBNISSE

1. Essentielle Hypertonie (n = 13)

a) Plasmareninaktivität

Wie aus Abb.2 ersichtlich, schwankte die PRA im Mittel, 30 Minuten nach Infusionsbeginn, nur unwesentlich (7,8 ± 6,6 ng/ml/h SD) im Vergleich zum Ausgangswert vor der Infusion (6,3 ± 5,0 ng/ml/h) und erreichte 30 Minuten nach Ende des Tests im Mittel einen Wert von 9,6 ± 9,2 ng/ml/h. Bei der Analyse der Einzelwerte zeigten 10 von 13 unter Saralasin einen Anstieg und 3 einen Abfall. Nach Beendigung des Tests konnten wir einen weiteren Anstieg der PRA bei den o.a. 10 Einzelwerten feststellen, 1 Wert reduzierte sich auf den Ausgangswert, während sich 2 Werte unter den Basiswert erniedrigten.

b) Plasma-Aldosteronkonzentration

Die PAC erhöhte sich 30 Minuten nach Infusionsbeginn im Mittel auf 15,4 ± 7,2 ng/ml im Vergleich zum Ausgangswert vor Infusionsbeginn mit 13,3 ± 7,0 ng/ml nur unwesentlich und erreichte 30 Minuten nach Testende den Mittelwert von 19,0 ± 7,0 ng/ml (Abb.3). Bei den Einzelwerten zeigten während der Infusion 10 einen Anstieg und 3 einen Abfall. Nach Infusionsende stellten wir bei 9 einen weiteren Anstieg gegenüber dem Ausgangswert, bei 3 einen Anstieg über den Basiswert nach Abfall unter Saralasin sowie bei 1 einen Abfall unter den Basiswert fest.

c) Arterieller Mitteldruck

Nach Infusionsbeginn war der arterielle Druck im Mittel mit 143,4 ± 19,9 mmHg SD gegenüber dem Ausgangswert vor Infusion von 142,0 ± 23,4 mmHg unverändert und fiel nach Testende auf 129,0 ± 23,8 mmHg. Unter Saralasin zeigten 3 Einzelwerte einen Abfall, 2 eine Konstanz gegenüber dem Ausgangswert und 8 einen Anstieg (Abb.4).

Nach Infusionsende zeigte sich bei 9 Einzelwerten eine Erniedrigung des arteriellen Drucks unter den Ausgangswert, 1 reduzierte sich auf den Ausgangswert, während 2 eine weitere Druckerhöhung aufwiesen. 1 Einzelwert verringerte sich gegenüber dem Infusionswert, zeigte sich aber erhöht gegenüber dem Basiswert.

2. Reno-vaskuläre Hypertonie (n = 6)

a) Plasmareninaktivität

Gegenüber dem Ausgangswert von 45,4 $\pm$ 58,2 ng/ml/h im Mittel, stieg die PRA während der Infusion auf 89,1 $\pm$ 125,0 ng/ml/h und verringerte sich 30 Minuten nach Infusionsende auf 63,4 $\pm$ 85,3 ng/ml/h (Abb.2). Die Auswertung der Einzelwerte zeigte bei 5 von 6 einen Anstieg, bei 1 keine wesentliche Veränderung unter Saralsin gegenüber den Basiswerten. 30 Minuten nach Infusionsende stellten wir bei 4 eine Abnahme der PRA, bei 1 keine wesentliche Veränderung sowie bei 1 eine Zunahme im Vergleich zu den Infusionswerten fest. Gegenüber den Ausgangswerten nahm die Plasmareninaktivität bei 2 zu, bei 1 reduzierte sie sich gegenüber dem Infusionswert, blieb aber über dem Basiswert und bei 3 erreichte sie annähernd den Basiswert.

b) Plasma-Aldosteronkonzentration

Die PAC fiel unter Saralasin im Mittel auf 26,4 $\pm$ 21,7 ng/100 ml im Vergleich zum Ausgangswert vor Infusionsbeginn von 31,4 $\pm$ 29,0 ng/100 ml und erreichte nach Testende den Mittelwert von 40,0 $\pm$ 39,5 ng/100 ml (Abb. 3). Bei der Analyse der Einzelwerte zeigte sich bei 3 von 6 unter Saralasin ein Abfall und bei 2 ein Anstieg der Plasma-Aldosteronkonzentration gegenüber den Ausgangswerten, sowie bei 1 keine Veränderung.
Nach Beendigung des Tests stellten wir bei 4 Einzelwerten eine Zunahme gegenüber dem Basiswert und bei 1 eine Abnahme

im Vergleich zum Infusionswert fest. 1 Wert zeigte keine Veränderung gegenüber Basiswert und Infusionswert.

c) Arterieller Mitteldruck

Wie aus Abb.4 ersichtlich, reduzierte sich der arterielle Druck im Mittel auf 137,5 $\pm$ 18,3 mmHg nach Infusionsbeginn im Vergleich zum Ausgangswert von 154,3 $\pm$ 30,5 mmHg und stieg nach Infusionsende auf 152,0 $\pm$ 17,4 mmHg an.
Bei der Auswertung der Einzelwerte stellten wir unter Saralasin bei 5 einen Abfall, bei 1 einen Anstieg und bei 1 einen unveränderten arteriellen Mitteldruck gegenüber den Ausgangswerten fest. Nach Beendigung der Infusion zeigte sich bei 3 eine Senkung, bei 2 eine Zunahme und bei weiteren 2 eine Angleichung an den Basiswert.

3. Reno-parenchymale Hypertonie (n = 6)

a) Plasmareninaktivität

Wie aus Abb.2 ersichtlich, veränderte sich die PRA im Mittel unter Saralasin (5,2 $\pm$ 5,0 ng/ml/h) im Vergleich zu dem Ausgangswert von 4,8 $\pm$ 4,8 ng/ml/h nicht. 30 Minuten nach Ende der Infusion erhöhte sich die Plasmareninaktivität auf 5,7 $\pm$ 6,0 ng/ml/h. Bei der Analyse der Einzelwerte ergab sich bei 5 von 6 während der Infusion keine Veränderung der PRA, bei 1 war eine geringe Zunahme gegenüber dem Basiswert zu erkennen. Nach Testende stellten wir bei 2 Einzelwerten eine Zunahme der PRA, bei 4 keine wesentliche Veränderung gegenüber Infusionswert und Basiswert fest.

b) Plasma-Aldosteronkonzentration

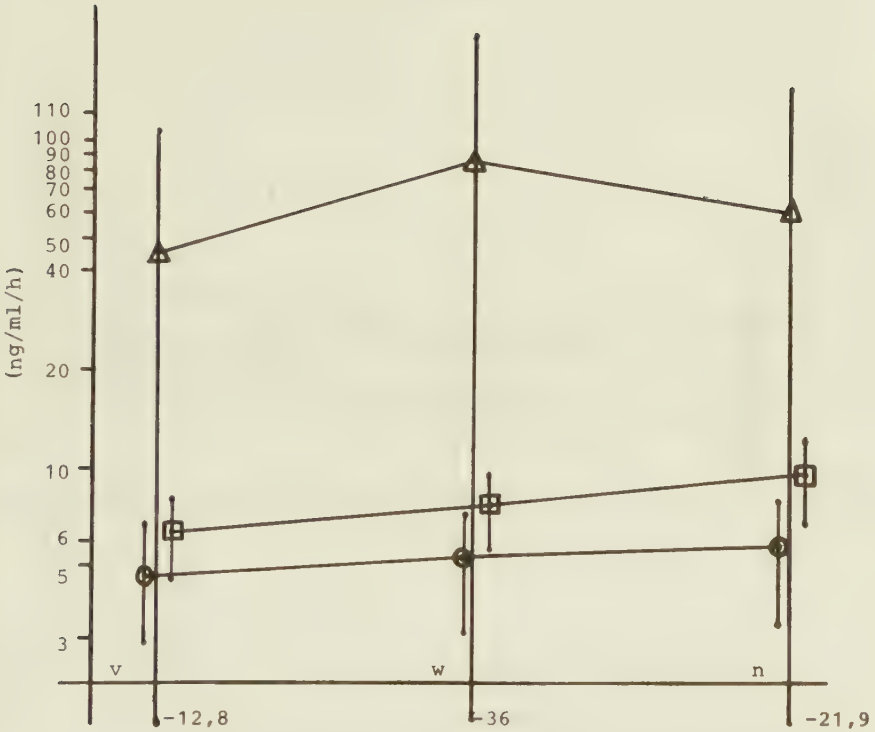
Während der Infusion veränderte sich die PAC im Mittel auf 16,2 $\pm$ 12,8 ng/100 ml gegenüber dem Ausgangswert von 18,4 $\pm$ 18,6 ng/100 ml und erhöhte sich 30 Minuten nach Testende auf 24,2 $\pm$ 17,7 ng/100 ml (Abb.3). Bei der Untersuchung der Einzelwerte stellte sich unter Saralasin bei 3 Einzelwerten

eine Verringerung und bei 3 keine wesentliche Veränderung heraus. 30 Minuten nach Testende stellten wir bei 4 eine Zunahme der Plasma-Aldosteronkonzentration fest.

c) Arterieller Mitteldruck

Die Abb.4 zeigt eine Verminderung des mittleren RR auf 138,4 $\pm$ 21,2 mmHg im Vergleich zu dem Basiswert von 140,4 $\pm$ 22,0 mmHg und sank weiter auf 136,4 $\pm$ 26,8 mmHg, 30 Minuten nach Infusionsende. Bei der Analyse der Einzelwerte stellten wir während der Infusion in 3 Fällen eine Abnahme, in 1 keine Veränderung und in 2 Fällen eine Zunahme des arteriellen Mitteldrucks fest. Nach Testende ergab sich bei 2 Einzelwerten eine Verminderung, bei einem keine Veränderung und bei 3 Einzelwerten eine Zunahme des arteriellen Mitteldrucks im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Abb. 2



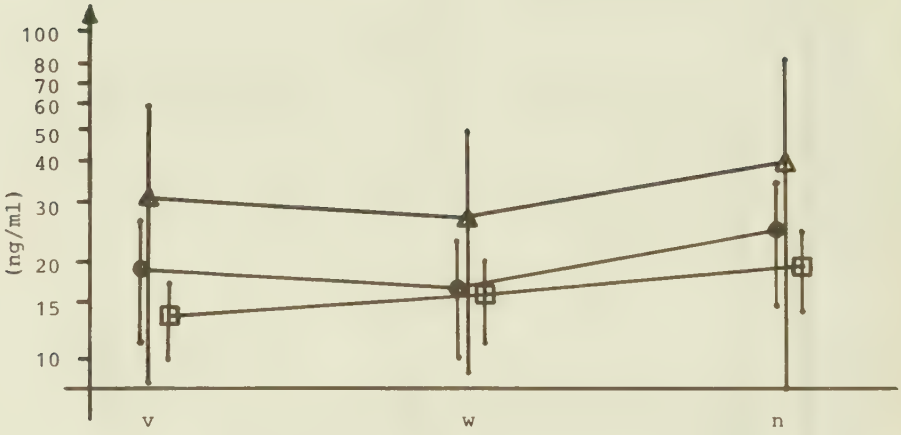
Mittelwert (± SEM) von Plasmareninaktivität (ng/ml/h)
Vor, während und nach Saralasin bei:

△ = Reno-vaskulärer Hypertonie

□ = Essentieller Hypertonie

○ = Reno-parenchymaler Hypertonie

Abb. 3



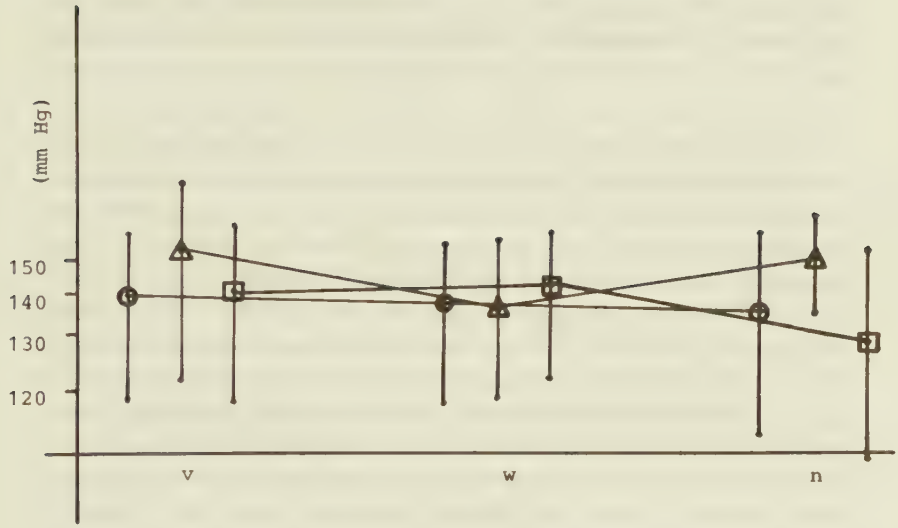
Mittelwert ($\pm$ SEM) von Plasmaaldosteron (ng/100 ml) vor, während und nach Saralasin bei:

△ = Reno-vaskuläre Hypertonie

□ = Essentieller Hypertonie

○ = Reno-parenchymaler Hypertonie

Abb.4



Arterieller Mitteldruck (mmHg)
MAP : PR diast. + 0,3 (RR syst. - RR diast.)
vor, während und nach Saralasin bei:

△ = Reno-vaskuläre Hypertonie

□ = Essentieller Hypertonie

○ = Reno-parenchymaler Hypertonie

D. DISKUSSION

Nach Einführung von Angiotensin II (AT II) - Inhibitorsubstanzen ist es möglich geworden, die AT II Wirkung direkt an den Gefäßrezeptoren ebenso den Einfluß des Oktapeptids auf die die Aldosteronsynthese der Nebenniere stimulierenden Rezeptoren zu untersuchen. Interessant sind in diesem Zusammenhang Wirkungsunterschiede an adrenalen und Gefäßrezeptoren (35,36,37,38).

Die durch Saralasin ausgelösten Blutdruckveränderungen bei verschiedenen Formen der Hypertonie sind nach der Literatur recht einheitlich (16,17,19,39,40,28,30,41,42,32,33,35). Dabei zeigt sich bei anhypertonen Personen und Versuchstieren kurz nach der Infusion mit Saralasin ein geringer Anstieg des peripheren Widerstandes wie auch des Blutdrucks. Im weiteren Verlauf der Infusion fielen beide Meßgrößen wieder zu den Basiswerten ab. Die Reninaktivität stieg nicht nennenswert an. Bei essentiellen Hypertonikern mit normalem Plasma-Renin wurden nur geringe Veränderungen des Blutdrucks beobachtet, bei niedrigem Renin zeigte sich ein Blutdruckanstieg und ein signifikanter Abfall der Plasma-Reninaktivität. Bei hoher Reninfreisetzung (43) und einem Ausgangsblutdruck von 166/120 mmHg fiel der Blutdruck unter Saralasin nach 30 Minuten bei 1 µg/kg/min auf 114/70 mmHg, bei 3 µg/kg/min auf 90/63 mmHg. 20 - 30 Minuten nach Infusionsende stieg der Blutdruck auf 147/200 mmHg und nach weiteren 30 Minuten wurde fast wieder der Ausgangswert von 170/115 mmHg erreicht. Bei Patienten mit reno-vaskulärer Hypertonie wurde unter Saralasin ein deutlicher Blutdruckabfall von 32 - 39 mmHg systolisch und 16 - 29 mmHg diastolisch beobachtet (2,44).

Unsere Befunde zeigten eine weitgehende Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur. Saralasin übt bei essentieller Hypertonie und normaler Plasmareninaktivität (0,5 - 3,5 ng/ml/h) keinen drucksenkenden Einfluß auf den Blutdruck aus. Der arterielle Mitteldruck lag vor der Infusion im Durchschnitt bei 142 mmHg und nach Beendigung bei 143 mmHg. Bei

der Analyse der Einzelwerte zeigte sich jedoch ein heterogenes Verhalten. Die Mehrzahl der Patienten (53,8%) zeigte als Ausdruck der pressorischen Saralasinwirkung einen Anstieg des Blutdrucks, während die restlichen Patienten nicht oder kaum nennenswert reagierten, also keinen Blutdruckabfall aufwiesen. Es ist bemerkenswert, daß bei Zugrundelegung der Basis-PRA-Werte ($0,6 \leq 16,8$ ng/ml/h) 76,9% der Patienten unter Saralasin mit einem durchschnittlichen PRA-Anstieg von 25,01% reagierten.

Wie bei anderen Autoren (2,34,45,46), zeigten auch unsere Patienten mit reno-vaskulärer Hypertonie einen Blutdruckabfall (Mitteldruck) durchschnittlich von 10,9% nach 30 Minuten Infusionszeit mit 10,0 µg/kg/min. Dies ist als Ausdruck einer Blockade der AT-II Wirkung an den Gefäßrezeptoren anzusehen. Die Erhöhung der Plasmareninaktivität während der Infusion auf 209% ist als Folge der Unterbrechung des negativen Feedback-Mechanismus zwischen AT-II und juxtaglomulärem Apparat zu deuten. Wie von anderen Arbeitsgruppen berichtet (16, 28,5,4), stellten wir bei Patienten mit reno-parenchymaler Hypertonie unter Saralasin einen unwesentlichen Blutdruckabfall (1%) und einen geringen PRA-Anstieg (8,3%) fest.

Über den Einfluß des AT-II -Inhibitors Saralasin auf die Aldosteronbiosynthese sind nur wenige Untersuchungen bekannt (26,40,47,49).

PEACH M.J. (48) stellte bei Versuchen mit einer Zellsuspension aus Nebennierenrinden von Kaninchen in vitro unter Hinzufügung von Saralasin und Angiotensin II keinen Aldosteron-Anstieg fest. Saralasin hatte somit die Auswirkung von Angiotensin II auf die Aldosteronbiosynthese völlig kompensiert. In einem ähnlichen Versuch (26) wurde 16 Ratten synthetisches Angiotensin II infundiert. Dies löste eine signifikante Zunahme der Aldosteronsekretion aus. In einem weiteren Versuch wurde anderen Ratten simultan synthetisches Angiotensin II und Saralasin infundiert. Dabei wurde keine Sekretionsänderung des Aldosterons beobachtet. Dieses Ergebnis demonstriert ebenfalls, daß Saralasin die Aktivität von AT II auf

die Nebennierenrinde blockieren kann. Beim Menschen wurde vereinzelt über das Verhalten von Aldosteron unter Saralasin berichtet.

BROWN J.J. und Mitarbeiter (47) stellten bei anhypertonen Personen und bei essentiellen Hypertonikern unter Saralasin bei normalen Reninwerten keine Veränderung der Aldosteronsekretion fest. Bei Patienten mit reno-vaskulärer Hypertonie, hohen Renin-, Angiotensin II- und Aldosteronspiegeln bewirkte Saralasin eine Abnahme des Plasmaaldosterons zu normalen Werten, während die Konzentration von Renin und Angiotensin II anstiegen. Bei essentieller und renininduzierter Hypertonie stellten BEYER und Mitarbeiter (40) unter Kochsalzverarmung einen Abfall der Aldosteronkonzentration fest. Plasmarenin- und Plasmaaldosteronspiel beeinflußten sich gegensinnig. Patienten mit reno-vaskulärer Hypertonie reagierten unter Saralasin mit einer verminderten Plasmaaldosteronkonzentration.

Die eigenen Befunde haben ergeben: Bei Patienten mit essentieller Hypertonie kommt es unter Saralasin 5 mal zu einem Anstieg des Plasmaaldosteronspiegels, was man als agonistische Eigenwirkung des AT-II Inhibitors ansehen kann. Dabei lag die Ausgangs-PRA mit 2,9; 3,3; 3,7; 4,3 im oberen Normbereich, oder 1 Fall darüber (9,4), wobei zu berücksichtigen ist, daß durch Furosemid am Vortage eine Stimulation der PRA bei einigen von ihnen nicht auszuschließen ist. Dies entspricht annähernd den Daten anderer, die zeigen konnten, daß ein erniedrigtes oder normales Renin eher die agonistische Wirkung von Saralasin fördert. Unter Saralasin-Einfluß beobachteten wir bei Patienten mit reno-vaskulärer Hypertonie eine Abnahme der Plasmaaldosteronkonzentration im Mittel von 18,8%. Dabei zeigten sich allerdings erhebliche Unterschiede. Ein Abfall der PAC war in allen 3 Fällen mit erhöhten Ausgangswerten ($>$ 20 ng/100 ml), nicht dagegen bei den 3 restlichen Kranken mit niedrigen oder Normalwerten erkennbar. Auch hier bestätigt sich, daß die Höhe der Aktivierung des RAS die Reaktion von Saralasin beeinflußt. Bei den Patienten mit renoparenchymaler Hypertonie kam es bei 1 Patienten mit excessiv

erhöhtem Ausgangs-PAC zu einem Abfall. 2 Patienten der Gruppe mit einem niedrigeren Ausgangswert zeigten einen PAC-Anstieg.

Dabei sind für die Aldosteronbefunde noch folgende Anmerkungen von Bedeutung. Die Infusionsdauer von Saralasin war mit 30 Minuten relativ kurz und gibt wegen der Halbwertszeit von Aldosteron (ca. 32 Minuten (49)) die Blockade der adrenalen Sekretion nur ungenau wieder, d.h. ein späterer Zeitpunkt hätte zumal bei längerer Inhibitorwirkung die quantitative Senkung der PAC stärker hervortreten lassen. Dieser Sachverhalt veranlaßte beispielsweise andere Autoren (49,50), eine Infusionszeit von 4 bzw. 6 Stunden einzuhalten.

Saralasin ist nicht nur als spezifischer Angiotensin-II-Antagonist, sondern auch als partieller Agonist zu betrachten. So kann der Inhibitor in einer bestimmten Dosis eine agonistische Wirkung bei sensiblen AT II-Rezeptoren wie z.B. Nierengefäße und Rattendarm und Magen, aber auch eine antagonistische Wirkung in relativ unempfindlichen Geweben wie der Aorta hervorrufen (36,37). In Tierversuchen wurde gezeigt, daß die Rezeptoren der Nebennierenrinde wesentlich sensibler auf Saralasin reagieren als die in den Gefäßwänden. So kann Saralasin als AT-II-Agonist auf die adrenalen Zellen und als Antagonist auf die glatte Gefäßmuskulatur wirken. Dies erklärt, warum die Substanz ein weniger wirkungsvoller AT-II Antagonist für die adrenalen als für die Gefäßrezeptoren ist. So kann der AT-II-Inhibitor in geringen Dosen die Vasokonstriktion blockieren, dagegen sind höhere Dosen erforderlich, um die Aldosteronsekretion zu verhindern. Andere Untersuchungen zeigten, daß die Sensibilität der Rezeptoren bei Salzverarmung herabgesetzt, bei Salzbeladung dagegen erhöht ist (51). So reagierten die aortikalen Rezeptoren und Glomerulosa-Zellen von Tieren, die eine salzgesättigte Nahrung verabreicht bekamen, schon bei geringen Dosen von Saralasin, während sie bei salzarmer Kost erst nach einer wesentlich höheren Dosis des AT-II-Inhibitors reagierten.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung des Angiotensin-Inhibitors Saralasin auf den Blutdruck und die Aldosteronsekretion beim Menschen wurde an 26 Patienten, davon 13 mit essentieller, 6 mit reno-vaskulärer und 6 mit reno-parenchymaler Hypertonie, untersucht. Der Test wurde jeweils täglich um 11^{00} durchgeführt, dabei erhielten die Patienten über 30 Minuten 10,0 µg/kg/min. Saralasin intravenös im Dauertropf infundiert. Unmittelbar vor, 30 min. nach Infusionsbeginn und 30 min. nach Beendigung der Infusion wurden jeweils Blutdruckwerte gemessen, sowie Blutentnahmen zur Analyse von Plasmareninaktivität und Plasmaaldosteronkonzentration entnommen.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1. Wirkung von Saralasin auf den Blutdruck

Bei essentieller Hypertonie mit normaler Plasmareninaktivität wurde unter Saralasin im Mittel kein Einfluß auf den Blutdruck festgestellt. Bei der Analyse der Einzelwerte ergab sich jedoch ein heterogenes Verhalten. 53,8% der Patienten zeigten einen Anstieg des Blutdrucks als pressorische Saralasinwirkung, während die anderen nicht oder nicht nennenswert reagierten. Die Plasmareninaktivität stieg unter Saralasin an.
Bei Patienten mit reno-vaskulärer Hypertonie stellten wir nach 30 Minuten Infusionszeit einen Abfall des Blutdrucks als Blockade der AT-II-Wirkung an den Gefäßrezeptoren fest. Die Zunahme der Plasmareninaktivität ist als Folge der Unterbrechung des negativen Feedback-Mechanismus zwischen AT II und juxtaglomulärem Apparat zu deuten.
Bei Patienten mit reno-parenchymaler Hypertonie stellten wir einen geringen Blutdruckabfall und PRA-Anstieg fest.

2. Einfluß von Saralasin auf die Aldosteronbiosynthese

Bei essentieller Hypertonie stellten wir einen Anstieg der PAC unter Saralasin als agonistische Eigenwirkung fest (Aus-

gangs-PRA im oberen Normbereich).
Bei Patienten mit reno-vaskulärer Hypertonie beobachteten wir bei erhöhten PAC-Ausgangswerten (>20 ng/100 ml) unter Saralasin eine Abnahme der Plasmaaldosteronkonzentration, nicht dagegen bei Patienten mit niedrigen oder Normalwerten. Daraus ließ sich erkennen, daß die Höhe der Aktivierung des RAS die Reaktion von Saralasin beeinflußt.
Bei der reno-parenchymalen Hypertonie stellten wir bei niedrigem PAC-Ausgangswert einen Anstieg der Plasmaaldosteronkonzentration, dagegen bei 1 Patienten mit excessiv erhöhter Ausgangs-PAC einen Abfall, fest.
Für die Aldosteronbefunde sind noch folgende Anmerkungen von Bedeutung. Die Infusionszeit von Saralasin war mit 30 Minuten relativ kurz und gibt wegen der Halbwertszeit (ca. 32 Minuten) die Blockade der adrenalen Sekretion nur ungenau wieder, d.h. ein späterer Zeitpunkt hätte bei längerer Inhibitorwirkung die quantitative Senkung der PAC stärker hervortreten lassen.
Für die Beurteilung der Wirkung des Angiotensin-Inhibitors auf den Blutdruck und die Aldosteronsekretion ist zu bemerken, daß Saralasin nicht nur als spezifischer Angiotensin-II-Antagonist, sondern auch als partieller Agonist zu betrachten ist. Der Inhibitor kann in einer bestimmten Dosis eine agonistische Wirkung bei sensiblen AT II-Rezeptoren (adrenalen Zellen), aber auch eine antagonistische Wirkung in relativ unempfindlichen Geweben wie der Aorta hervorrufen.

Tab.2: Gruppe I - Essentielle Hypertonie (n = 13)

Vorn.	Nachn.	♂ ♀	Vor Infusion PRA ng/ml/h	Vor Infusion PAC ng/100ml	Unter Saralasin PRA ng/ml/h	Unter Saralasin PAC ng/100ml	Nach Infusion PRA ng/ml/h	Nach Infusion PAC ng/100ml
A.	N.	♂	1,6	10,6	1,3	8,9	1,4	12,06
F.	S.	♂	4,3	7,0	5,4	12,0	7,3	15,9
O.	G.	♀	9,4	12,93	12,7	17,99	13,5	20,84
E.	S.	♀	3,7	6,35	3,2	12,27	6,3	12,86
B.	W.	♀	2,9	5,74	2,5	8,37	1,4	10,66
C.	S.	♀	7,0	10,13	9,8	8,89	8,4	22,89
H.	G.	♀	2,8	14,7	3,4	12,6	2,8	19,2
G.	P.	♀	14,9	31,0	17,0	33,7	24,3	35,8
G.	M.	♀	0,6	12,91	0,7	13,14	1,0	12,22
C.	G.	♂	9,1	13,38	13,8	15,35	20,5	17,48
T.	W.	♂	5,7	13,0	6,5	14,4	6,4	20,5
R.	F.	♀	3,3	11,0	3,4	17,06	3,5	18,72
K.	H.	♂	16,8	23,45	21,6	25,62	28,0	27,67
M			6,3	13,25	7,79	15,41	9,6	18,98
±	SD		5,01	6,99	6,63	7,18	9,17	7,02

Tab.3: Gruppe II - Renovaskuläre Hypertonie (n = 6)

Vorn.	Nachn.	♂ ♀	Vor Infusion PRA ng/ml/h	Vor Infusion PAC ng/100ml	Unter Saralasin PRA ng/ml/h	Unter Saralasin PAC ng/100ml	Nach Infusion PRA ng/ml/h	Nach Infusion PAC ng/100ml
F.	D.	♂	100,05	52,11	306,4	36,01	217,9	79,58
A.	H.	♀	136,5	79,66	174,7	65,60	106,1	99,68
F.	D.	♂	2,9	12,21	2,6	20,49	2,4	24,98
I.	M.	♀	3,9	11,6	5,1	18,6	4,8	13,1
D.	M.	♂	6,4	5,4	11,0	5,3	7,9	5,0
W.	W.	♂	22,3	27,3	35,0	12,5	41,3	17,4
M			45,42	31,38	89,13	26,42	63,40	39,96
±	SD		58,17	29,02	124,99	21,74	85,34	39,53

Tab.4: Gruppe III - Reno-parenchymale Hypertonie (n = 6)

			Vor Infusion		Unter Saralasin		Nach Infusion	
Vorn.	Nachn.	♂ ♀	PRA ng/ml/h	PAC ng/100ml	PRA mg/ml/h	PAC ng/100ml	PRA ng/ml/h	PAC ng/100ml
B.	L.	♀	1,0	16,13	1,7	10,62	1,0	45,72
H.	T.	♀	12,8	55,0	13,3	41,2	15,2	47,4
A.	K.	♀	1,0	7,3	1,2	13,8	0,8	14,17
L.	F.	♀	6,4	18,1	7,6	17,0	10,2	17,5
E.	F.	♂	6,7	8,02	7,0	7,75	6,6	14,53
H.	H.	♂	0,6	5,72	0,6	6,8	0,6	6,07
M			4,75	18,38	5,23	16,20	5,73	24,23
±	SD		4,83	18,64	4,98	12,82	6,06	17,71

Tab.5: Gruppe I - Essentielle Hypertonie (n = 13)
Relation von PAC zu RR

			Vor Infusion			Unter Saralasin					
Vorn.	Nachn.	♂ ♀	PRA ng/ml/h	PAC ng/100ml	MAP mmHg	PRA ng/ml/h	±%	PAC ng/100ml	±%	MAP mmHg	±%
A.	N.	♂	1,6	10,6	118,0	1,3	-18,75	8,9	-16,1	131,5	+11,4
F.	S.	♂	4,3	7,0	172,0	5,4	+25,6	12,0	+71,4	154,0	-10,5
O.	G.	♀	9,4	12,93	141,0	12,7	+35,1	17,99	+39,1	148,0	+ 5,0
E.	S.	♀	3,7	6,35	141,0	3,2	-13,5	12,27	+93,2	134,5	- 4,4
B.	W.	♀	2,9	5,74	164,0	2,5	-13,8	8,37	+45,8	170,5	+ 4,0
C.	S.	♀	7,0	10,13	118,0	9,8	+40,0	8,89	-12,2	115,0	- 2,5
H.	G.	♀	2,8	14,7	161,0	3,4	+21,4	12,6	-14,3	161,0	± 0
G.	P.	♀	14,9	31,0	118,0	17,0	+14,1	33,7	+ 8,7	123,5	+ 4,7
G.	M.	♀	0,6	12,91	111,5	0,7	+16,7	13,14	+ 1,8	115,0	+ 3,1
C.	G.	♂	9,1	13,38	125,0	13,8	+51,6	15,35	+14,7	131,5	+ 5,2
T.	W.	♂	5,7	13,0	185,0	6,5	+14,0	14,4	+10,8	179,0	- 3,2
R.	F.	♀	3,3	11,0	145,0	3,4	+ 3,0	17,66	+60,5	148,0	+ 2,1
K.	H.	♂	16,8	23,45	140,0	21,6	+28,6	25,62	+ 9,3	138,0	- 1,2

Tab.6: Gruppe II - Reno-vaskuläre Hypertonie (n = 6)
Relation von PAC zu RR

			Vor Infusion			Unter Salalasin					
Vorn.	Nachn.	♂ ♀	PRA ng/ml/h	PAC ng/100ml	MAP mmHg	PRA ng/ml/h	±%	PAC ng/100ml	±%	MAP mmHg	±%
F.	D.	♂	100,5	52,11	118,5	306,4	+204,9	36,01	-30,9	128,0	+ 8,0
A.	H.	♀	136,5	79,66	191,0	174,7	+ 28,0	65,60	-17,7	135,0	-29,3
F.	D.	♂	2,9	12,21	106,5	2,6	- 10,4	20,49	+67,8	121,0	+13,6
I.	M.	♀	3,9	11,60	151,0	5,1	+ 30,8	18,6	+60,3	151,0	± 0
D.	M.	♂	6,4	5,4	170,0	11,0	+ 71,9	5,3	- 1,9	166,0	- 2,4
W.	W.	♂	22,3	27,3	176,5	35,0	+ 57,0	12,5	-54,2	134,0	-24,1

Tab.7: Gruppe III - Renoparenchymale Hypertonie (n = 6)
Relation von PAC zu RR

			Vor Infusion			Unter Saralasin					
Vorn.	Nachn.	♂ ♀	PRA ng/ml/h	PAC ng/100ml	MAP mmHg	PRA ng/ml/h	±%	PAC ng/100ml	±%	MAP mmHg	±%
B.	L.	♀	1,0	16,13	150,0	1,7	+70,0	10,62	-34,2	132,0	-12,1
H.	T.	♀	12,8	55,0	138,0	13,3	+ 3,9	41,2	-25,1	128,0	- 7,2
A.	K.	♀	1,0	7,3	145,5	1,2	+20,0	13,8	+89,0	157,0	+ 7,9
L.	F.	♀	6,4	18,1	175,5	7,6	+18,8	17,0	- 6,1	167,5	- 4,6
E.	F.	♂	6,7	8,02	135,0	7,0	+ 4,5	7,75	- 3,4	135,0	- 0,4
H.	H.	♂	0,6	5,72	103,5	0,6	± 0	6,8	+18,9	108,0	+ 4,3

F. LITERATURVERZEICHNIS

1	FLEMING R., FARELL G.	Aldosterone and hydrocortisone secretion by the denervated adrenal. Endocrinology 59, 360 (1956)
2	BECKERHOFF R., VETTER W., FURRER J., NUSSBERGER J., SCHMIED U., SIEGENTHALER W.	Angiotensinblockade mit Saralasin. Einfluß auf den normalen Blutdruck und auf den renovaskulären Hochdruck. Dtsch.med.Wschr. 101 (1976), 398-401
3	BRÖNNER G., HELBER A., MEURER K.A., KRAUSE D., HUMMERICH W., LANG R., KURRE M., KAUFMANN W.	Verhalten von Blutdruck, Plasmareninkonzentration, Plasmanoradrenalinkonzentration unter Saralasin-Infusion bei unterschiedlichen Hypertonieformen. Therapiewoche 26 (1976), 7561
4	STREETEN D.H.P., ANDERSON G.H., DALAKOS T.G.	Angiotensin blockade, its clinical significance. Amer.J.Med. 60 (1976), 817
5	STREETEN D.H.P., ANDERSON G.H., FREIBERG I.M., DALAKOS T.G.	Use of an angiotensin II antagonist (saralasin) in the recognition of "angiotensinogenic" hypertension. New Engl.J.Med. 392 (1975), 657
6	CSANKY M.F.D., WAL B.V.D., DE WIED D.	The regulation of aldosterone production in normal and sodium deficient rats. Endocrinology 41 (1968), 179

7 SPARK R.F., O'HARE C.M., REGAN R.M.
Low-renin hypertension. Restoration of normotension and renin responsivness.
Arch.Intern.Med. 133 (1974), 205-211

8 LARAGH I.H., ANGERS M., KELLY W.G., LIEBERMANN S.
Hypertensive Agents and Pressor Substances: the effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man.
Jama 174: 234-240, 1960

9 GENEST J.E., KOIW E., NOWACZYNSKI W., SANDOR T., BIRON P.
Study of urinory adrenal Cortial hormones in human arterial hypertension, in Essential Hypertension. An International Symposium, edited by BLOCK K.D., COTTIER P., Berlin, Springer-Verlag 1960 p.126

10 BLAIR-WEST J.R., COGHLAN J.P., DENTON D.A., SCOGGINS B.A.
Aldosterone regulation in sodium deficiency: Role of ionic factors and angiotensin II.
In: PAGE,J.H., and F.M.BAMPUS: Antiotensin
Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1974)

11 BOYD G.W., PEART W.S.
Angiotensin Immunoassay.
In: PAGE,J.H., and F.M.BAMPUS (Ed.), Angiotensin
Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1974)

12 DAVIS W.W., BURWELL L.R., KELLEY G., CASPER A.G.T., BORTTER F.C.
Studies of the loci of stimulation of Aldosterone biosynthesis during sodium depletion.
Biochem.Biophys.Res.Comm. 22 (1966), 218

13 VEYRAT R., BRUNNER H.R., MANNING E.L., MULLER A.F.
Irrelations entre le potassium, la rénine et l'aldosterone.
Helvet.Med.Acta.Suppl.46 (1964), 141

14 DENTON D.A., GODING J.R., WRIGHT R.D.
Control of adrenal secretion of electrolyte - active steroids.
Brit.med.J. 1959 II, 447

15 ANDERSON T.M., ANDERSON G.H., STREETEN D.H.P., DOLAHOS T.G.
Mechanism of furosemide and saline induced renin changes.
Clin.Res. 24 (1976), 392 A.

16 BRÖNNER G., HELBER A., MEURER K.A., KRAUSE D., HUMMERICH W., LANG R., MURRE M., KAUFMANN W.
Verhalten von Blutdruck, Plasmareninkonzentration und Plasmanoradrenalinkonzentration unter Saralasin-Infusion bei unterschiedlichen Hypertonieformen.
Therapiewoche 26 (1976), 756

17 MAC GREGOR G.A., DAWES P.M.
Agonist and antagonist effects of Saralasin in salt - loaded and salt - depleted normal man.
Brit.J.clin.Pharmac. 3 (1976), 483

18 GREGOR G.A., DAWES P.M.
Angiotensin II blockade in normal subjects and essential hypertensive patients.
Clin.Sci. 51, Suppl.3 (1976), 1939

19 BRUNNER H.R., LARAGH J.H., BAER L., NEWTON M.A., GOODWIN F.T., KRAKOFF L.R., BARD R.H., BUHLER F.R.
Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke.
New.Engl.J.Med. 286, 441-459 (1972)

20 VANDER A.J. — Control of renin release. Physio.Rev. 47 (1967), 359-382

21 MÜLLER J. — Regulation of aldosterone biosynthesis. Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1971)

22 KAPLAN N.M. — The biosynthesis of adrenal steroids: effects of angiotensin II, adrenocorticotropin and potasium. J.clin.Invest. 44 (1965), 2029

23 GENEST J., NOWACZYNSKI W. — Aldosterone and electrolyte balance in human hypertension. J.Roy.Coll.Physcus.Lond. 5, 77-86 (1970)

24 AYERS Carlos R., VAUGHAN D.E., YANCEY M.R., BING K.T., JOHNSON C.C., MORTON C. — Effect of I-Sarcosine-8-Alanine Angiotensin II and Converting Enzyme Inhibitor on Renin Release in Dog Acute Renovascular Hypertension. Supplement I to Circulation Research, Vols.XXXIV and XXXV, May 1974

25 WATKINS B.E., DAVIS J.O., FREEMAN R.H., DeFORREST J.M., STEPHENS G.A. — Continuous Angiotensin II Blockade throughout the Acute Phase of One-Kidney Hypertension in the Dog. Department of Physiology, University of Missouri, School of Medicine, Columbia, Missouri, February 17 (1978)

26 SPIELMANN W.S., DAVIS J.O. — The Renin-Angiotensin System and Aldosterone Secretion during Sodium Depletion in the Rat. Circulation Research, Vo.35 Oct. 1974

27 SARSTEDT C.A., VAUGHAN D.E., PEACH M.J. — Selective Inhibition by des-1Asp-8-IIe-Angiotensin II of the Steroidogenic Respons to Restricted Sodium Intake in the Rat. Circulation Research, Vol.37 Sept.1975

28 CASE D.B., WALLACE J.M., KEIM H.J., SEALEY J.E., LARAGH J.H.
Usefulnes and limitations of saralasin, a partial competitive agonist of angiotensin II, for evaluating the renin and sodium factors in hypertensive patients.
Americ.J.Med. 60 (1976), 825

29 HOLLENBERG N.K., WILLIAMS G.H., BURGER B., ISHIKAWA J., ADAMS D.F.
Blockade and stimulation of renal, adrenal and vascular angiotensin II-receptors with I-sar-8-ala-angiotensin II in normal man.
J.clin.Invest. 57 (1976), 39

30 STREETEN D.H.P., FREIBERG J.M., ANDERSON G.H., DALAKOS T.G.
Identification of angiotensinogenic hypertension in man usion I-sar-8-ala-angiotensin II (Saralasin, P 113).
Circ.Res. 36 Suppl.I (1975), 125

31 BRUNNER H.R., GAVRAS H., KEENAN R.
Angiotensin-II Blockade in Man by SAR^1-ALA^8-ANGIOTENSIN II for understanding and treatment of high blood-pressure.
The Lancet, Nov. 10, 1973

32 WEBER M.A.
Saralasin Testing for Renin-Dependent Hypertension.
Arch.intern.Med.Vor. 139 Jan. 1979

33 BRÖNNER G., HELBER A., MEURER K.A., HUMMERICH W., WAMBACH G., KAUFMANN W.
Der Saralasin-Test in der Diagnostik der Hypertonie.
Dtsch.med.Wschr. 104 (1979), 432-437

34 KREFT C., MENARD J., CORVOL P.
Value of renin measurement, saralasin test, and acebutolol treatment in hypertension.
Kidney International vol.15 pp.176-183 (1979)

35 HOLLENBERG N.K., WILLIAMS G.H., ADAMS D.F., MOORE T., BROWN C., BORUCKI L.J., LEUNG F., BAVLI S., SOLOMON H.S., PADDAN D., DLUHY R.
Response to Saralasin and Angiotensin's Role in Essential and Renal Hypertension.
Medicine, Vol.58 No.2 (1979)

36 MIMRAN A., HINRICHS K.J., HOLLENBERG N.K.
Characterization of smooth muscle receptors for angiotensin: studies with our antagonist.
Amer.J.Physiol. 226: 185-190 (1974)

37 WILLIAM G.H., Mc DONNELL L.M., RAUX M.C.,
Evidence for different angiotensin II receptors in rat adrenal glomerulosa and rabbit vascular smooth muscle cells. Studies with competitive antagonists.
Circ.Res. 34: 384-390 (1974)

38 STEEL J.M. J.R., LOWENSTEIN J.
Differential effects of an angiotensin II analogne on pressor and adrenal receptors in the rabbit.
Circ.Res. 35: 592-600 (1974)

39 HARALAMBOS Gavras, BRUNNER H.R., DARRACOTT E.V. jr., LARAGH J.H.
Angiotensin-Sodium Interaction in Blood, Pressure Maintenance of Renal Hypertensive and Normotensive Rats.
Science 180, 1369, (1973)

40 BEYER J., LIEBAU G., HAYDUK K.
Saralasinabhängige Änderungen von Blutdruck, Renin, Aldosteron bei essentieller und reninduzierter Hypertonie.
Klin.Wschr. 56 (1978), 859-864

41 BECKERHOFF R., VETTER W., FURRER J., NUSSBERGER J., SCHMIED U., SIEGENTHALER W.
Angiotensinblockade mit Saralasin. Einfluß auf den normalen Blutdruck und auf den renovaskulären Hochdruck. Dtsch.med.Wschr. 101 (1976), 398-401

42 BRUNNER H.R., GAVRAS H., KEENAN R.
Angiotensin-II Blockade in Man by SAR^1-ALA^8-ANGIOTENSIN II for understanding and treatment of high blood-pressure.
The Lancet, Nov. 10, 1973

43 PETTINGER William A., KEETON Kent
Hypotension during angiotensin blockade with saralasin.
The Lancet, June 21, 1975

44 DONKER A.J.M.
Infusion of Angiotensin II Analogue in two patients with unilateral reno-vaskular hypertension.
The Lancet, Dec. 28, 1974

45 MARKS Leonhard S., MAXWELL Morton H., KAUFMAN Joseph J.
Saralasin bolus test. Rapid screening procedure for renin-mediated hypertension.
The Lancet, Oct. 25, 1975

46 GAVRAS H., BRUNNER H.R., LARAGH J.H., SEALEY J.E., GAVRAS I., VUKOVICH R.A.
An angiotensin converting-enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients.
The New England Journal of Medicine, Oct. 1974

47 BROWN J.J., FRASER W.C.B., LEVER R., MORTON, A.F., ROBERTSON J.J., ROSEI J.I.S., TRUST E.A.
The effects of angiotensin II-antagonist saralasin on blood pressure and plasma aldosterone in man in relation to the prevailing plasma angiotensin II concentration.
Biochem.Pharmacol. 12 (1976), 230

48 PEACH M.J., CHIU A.T. — Stimulation and Inhibition of Aldosterone Biosynthesis in Vitro by Angiotensin II and Analogs. Circulation Research Vol. s.XXXIV and XXXV, May 1974

49 DONKER A.J.M., HOOGDALEM P. van, PRATT J.J. — The Influence of Sar^1Ala^8 Angiotensin II (Saralasin) on Plasma Aldosterone in Hypertensive Patients. Acta.Med.Scand. 205: 207-212 (1979)

50 TUCK M.L., DLUHY R.G., WILLIAMS G.H. — A specific role for saline on the sodium ion in the regulation of renin and aldosterone secretion. J.Clin.Invest. 53: 988 (1974)

51 HOLLENBERG W.G.H., BRALEY L.M. — Influence of sodium intake on vascular and adrenal angiotensin II receptors. Endocrinology 98: 1343-1350 (1976)

L E B E N S L A U F

Am 23. Dezember 1941 wurde ich, Bernd Jendryssek, als Sohn des Kaufmanns Max Jendryssek und seiner Frau Barbara, geborene Schippan, in Ratibor/OS geboren.

Nach der Flucht besuchte ich ab 1948 die Volksschule in Bestwig/Sauerland. Nach der Übersiedlung nach Würzburg 1953 wechselte ich in die Oberrealschule. In der Zeit von 1959 bis 1962 erlernte ich den Beruf eines Bankkaufmanns bei der Castell-Bank in Kitzingen.

Im Januar 1963 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen und war dort später als Pz-Offizier tätig. Von Herbst 1969 bis Sommer 1971 holte ich die Hochschulreife im Bayern-Kolleg, Schweinfurt, nach.

Vom Wintersemester 1971 bis Sommersemester 1977 absolvierte ich an der Universität Würzburg das Studium der Zahnheilkunde und erhielt am 19. 4.1978 mit dem Staatsexamen die Approbation als Zahnarzt.

Seit dem 1.5.1978 bin ich als Ausbildungsassistent im Fachbereich Kieferorthopädie in der freien Praxis tätig.

Bernd Jendryssek

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80